

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

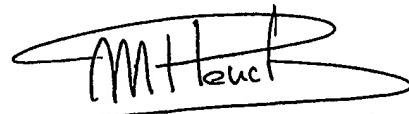
### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 11 AVR. 2003

**CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets



Martine PLANCHE

### PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

### REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

**[Imprimé]** Remplir impérativement la 2ème page.

REMISSION à l'INPI		Réçu à l'INPI	Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire DB 540 W /190600	
REMISE 16 JUIL 2002				
DATE	75 INPI PARIS		■ NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE	
LIEU	0205948		À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE	
N° D'ENREGISTREMENT			■ AVENTIS PHARMA S.A.	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI			Direction Brevets	
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		16 JUIL. 2002	20 Avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
Vos références pour ce dossier (facultatif) FRAV2002/0017				

Confirmation d'un dépôt par télécopie  N° attribué par l'INPI à la télécopie

■ NATURE DE LA DEMANDE	Cochez l'une des 4 cases suivantes		
Demande de brevet	<input checked="" type="checkbox"/>		
Demande de certificat d'utilité	<input type="checkbox"/>		
Demande divisionnaire	<input type="checkbox"/>		
Demande de brevet initiale	N°	Date   ____ / ____ / ____	
ou demande de certificat d'utilité initiale	N°	Date   ____ / ____ / ____	
Transformation d'une demande de brevet européen	<input type="checkbox"/>	Demande de brevet initiale	
	N°	Date   ____ / ____ / ____	

### ■ TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DERIVES DE 3-GUANIDINOCARBONYL-1-HETEROARYL-INDOLE, PROCEDE DE PREPARATION A TITRE DE MEDICAMENTS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT

■ DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date   ____ / ____ / ____   N°
		Pays ou organisation Date   ____ / ____ / ____   N°
		Pays ou organisation Date   ____ / ____ / ____   N°
		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
■ DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
Nom ou dénomination sociale		AVENTIS PHARMA S.A.
Prénoms		
Forme juridique		Société Anonyme
N° SIREN		3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4
Code APE-NAF		____
Adresse	Rue	20 Avenue Raymond Aron
	Code postal et ville	92160 ANTONY
Pays		FRANCE
Nationalité		FRANCAISE
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 71
N° de télécopie (facultatif)		01 47 02 50 14
Adresse électronique (facultatif)		www.aventis.com

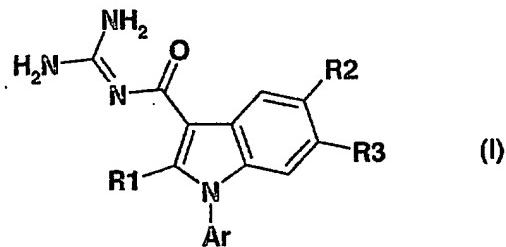
**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 16 JUIL 2002 LIEU 75 INPI PARIS		Réseauté à l'INPI
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		0208948 DB 540 W / 190200
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>( facultatif )</i>		
FRAV2002/0017		
<b>6 MANDATAIRE</b>		
Nom		ROUSSEAU
Prénom		Pierrick
Cabinet ou Société		AVENTIS PHARMA S.A.
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	20 Avenue Raymond Aron
	Code postal et ville	92165 ANTONY CEDEX
N° de téléphone <i>( facultatif )</i> 01 49 91 53 12		
N° de télécopie <i>( facultatif )</i> 01 55 71 72 91		
Adresse électronique <i>( facultatif )</i> pierrick.rousseau@aventis.com		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		
		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention ( <i>joindre un avis de non-imposition</i> ) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt ( <i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i> ):
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> <i>(Nom et qualité du signataire)</i>		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> M. ROCHE
ROUSSEAU Pierrick		

Dérivés de 3-guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole, procédé de préparation à titre de médicaments et compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés de 3-guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole de formule générale (I)



ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables comme inhibiteurs de NHE-1.

Un brevet EP 639573 décrit des dérivés d'hétéroaroylguanidines comme inhibiteur de NHE. Des dérivés spécifiques d'indoles sont décrits mais seulement 4 composés avec le guanidinocarbonyl en 3. La majorité des composés décrits ne sont pas des indoles mais d'autres hétéroaryles et principalement avec le guanidinocarbonyl en 2.

Un brevet EP 622356 décrit des indoloylguanidines avec un substituant sur l'azote de l'indole qui est un hydrogène ou un alkyl substitué ou non ou un cycloalkyl ou un OH ou un alkoxy.

L'invention a pour objet l'utilisation des dérivés de 3-guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments, compositions pharmaceutiques en tant qu'inhibiteurs de l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE), avec une bonne sélectivité entre NHE-1 et NHE-2.

Selon l'invention, les composés de 3-guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole possèdent des propriétés antiarythmiques, telles que celles qui sont importantes par exemple pour le traitement des maladies qui surviennent dans le cas de phénomènes de manque d'oxygène. Par suite de leurs propriétés pharmacologiques, les composés

convient remarquablement comme médicaments antiarythmiques à composante cardioprotectrice pour la prophylaxie des infarctus et le traitement des infarctus ainsi que pour le traitement de l'angine de poitrine, et ils peuvent aussi inhiber ou fortement réduire de manière préventive les processus pathophysiologiques lors de la survenue de lésions induites par une ischémie, en particulier lors du déclenchement d'arythmies cardiaques induites par une ischémie. Du fait de leurs effets protecteurs contre les situations hypoxiques et ischémiques pathologiques, les composés de formule I selon l'invention peuvent être utilisés comme médicament pour le traitement des lésions aiguës ou chroniques induites par une ischémie ou des maladies induites de ce fait de manière primaire ou secondaire. Ceci concerne leur utilisation comme médicaments pour des opérations chirurgicales, par exemple dans le cas de transplantations d'organes, où les composés peuvent être utilisés aussi bien pour la protection des organes du donneur avant et pendant le prélèvement, pour la protection des organes prélevés, par exemple lors du traitement avec des liquides de bain physiologiques ou lors de leur conservation dans des liquides de bain physiologiques, qu'au cours du transfert dans l'organisme du receveur. Les composés sont aussi de précieux médicaments à effet protecteur lors de la réalisation d'opérations chirurgicales d'angioplastie, par exemple sur le cœur et aussi sur les vaisseaux périphériques. Du fait de leur effet protecteur contre les lésions induites par une ischémie, les composés conviennent aussi comme médicaments pour le traitement des ischémies du système nerveux, en particulier du système nerveux central, et ils conviennent par exemple pour le traitement de l'attaque ou de l'œdème cérébral. En outre, les composés de formule I selon l'invention conviennent aussi pour les traitements de formes du choc, comme par exemple du choc allergique, du choc cardiogène, du choc hypovolémique et du choc bactérien.

En outre, les composés de formule I selon l'invention se caractérisent par un effet inhibiteur sur la prolifération des cellules, par exemple sur la prolifération cellulaire des fibroblastes et sur la prolifération des cellules lisses des muscles des vaisseaux. C'est pourquoi, les composés de formule I peuvent être utilisés comme agents thérapeutiques précieux pour les maladies dans lesquelles la prolifération

cellulaire constitue une cause primaire ou secondaire, et ils peuvent donc être utilisés comme agents antiathérosclérotiques, agents contre les complications diabétiques tardives, les maladies cancéreuses, les maladies fibreuses comme la fibrose pulmonaire, la fibrose hépatique ou la fibrose rénale, les hypertrophies et hyperplasies d'organes, en particulier l'hyperplasie de la prostate ou l'hypertrophie de la prostate.

Les composés selon l'invention sont des inhibiteurs actifs de NHE qui est augmenté dans de nombreuses maladies (hypertonie essentielle, athérosclérose, diabète, etc.), même dans les cellules qui sont d'accès facile pour les mesures, par exemple dans les érythrocytes, les thrombocytes ou les leucocytes. C'est pourquoi, les 10 composés selon l'invention conviennent comme outils scientifiques simples, par exemple dans leur utilisation comme agents de diagnostic pour la détermination et la distinction de formes déterminées de l'hypertonie, mais aussi de l'athérosclérose, du diabète, des maladies prolifératives, etc. En outre, les composés de formule I conviennent pour la thérapie préventive pour éviter la genèse de l'hypertension 15 sanguine, par exemple de l'hypertonie essentielle.

On a constaté en outre que les composés de formule I présentent une influence favorable sur les lipoprotéines sériques. On sait d'une manière générale que des valeurs trop élevées des graisses du sang, ce que l'on appelle les hyperlipoprotéinémies, constituent un facteur de risque essentiel pour la survenue de 20 modifications artériosclérotiques des vaisseaux, en particulier de la maladie coronarienne. C'est pourquoi l'abaissement des lipoprotéines sériques augmentées a une importance pour la prophylaxie et la régression des modifications athérosclérotiques. Une importance particulière revient non seulement à la réduction du cholestérol sérique total mais aussi à l'abaissement de la proportion des fractions 25 lipidiques athérogènes spécifiques de ce cholestérol total, en particulier des lipoprotéines de base densité (LDL) et des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), car ces fractions lipidiques représentent un facteur de risque athérogène. Par contre, une fonction protectrice contre la maladie coronarienne est attribuée au lipoprotéines de haute densité. Ainsi, les agents hypolipidémiques doivent être en mesure d'abaisser non seulement le cholestérol total mais aussi en particulier les 30

fractions VLDL et LDL du cholestérol sérique. On a maintenant trouvé que les composés de formule I présentent de précieuses propriétés thérapeutiquement valorisables concernant l'influence sur le niveau des lipides sériques. C'est ainsi qu'ils peuvent abaisser significativement la concentration sérique augmentée des LDL et  
5 des VLDL, telle qu'elle peut être observée par exemple lors de l'absorption alimentaire augmentée d'une nourriture riche en cholestérol et en lipides ou lors de modifications pathologiques du métabolisme, par exemple lors d'hyperlipidémies d'origine génétique. C'est pourquoi ils peuvent être utilisés pour la prophylaxie et la régression des modifications athérosclérotiques du fait qu'ils suppriment un facteur de  
10 risque causal. En font partie non seulement les hyperlipidémies primaires, mais aussi certaines hyperlipidémies secondaires, telles que celles qui apparaissent par exemple dans le diabète. Par ailleurs, les composés de formule I peuvent conduire à une nette réduction des infarctus induits par des anomalies du métabolisme et en particulier à une diminution significative de la taille des infarctus induits et de leur degré de  
15 gravité. Par ailleurs, les composés de formule I peuvent protéger efficacement contre les lésions endothéliales induites par des anomalies du métabolisme. Du fait de cette protection des vaisseaux contre le syndrome du disfonctionnement endothérial, les composés de formule I sont des médicaments utiles pour la prévention et pour le traitement des spasmes des artères coronaires, de l'athérogenèse et de l'athérosclérose,  
20 de l'hypertrophie du ventricule gauche et de la cardiomyopathie dilatée, et des maladies thrombotiques.

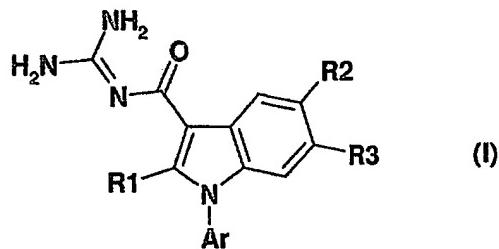
Les composés cités peuvent donc être utilisés avantageusement pour la préparation d'un médicament pour le traitement de l'hypercholestérolémie, pour la préparation d'un médicament pour la prévention de l'athérogenèse, pour la préparation d'un  
25 médicament pour la prévention et le traitement de l'athérosclérose, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des maladies qui sont déclenchées par un niveau de cholestérol augmenté, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des maladies qui sont déclenchées par un disfonctionnement endothérial, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement de l'hypertonie induite par l'athérosclérose, pour la  
30

préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des thromboses induites par l'athérosclérose, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des lésions ischémiques induites par l'hypercholestérolémie et un disfonctionnement endothérial et des lésions de reperfusion post-ischémiques, pour la 5 préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des hypertrophies cardiaques et des cardiomyopathies induites par l'hypercholestérolémie et un disfonctionnement endothérial, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des spasmes des artères coronaires et des infarctus du myocarde induits par l'hypercholestérolémie et un disfonctionnement endothérial, 10 pour la préparation d'un médicament pour le traitement des affections citées en combinaison avec des substances abaissant la tension sanguine, de préférence avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, une combinaison d'un inhibiteur de NHE de formule I avec une substance active abaissant le niveau des graisses sanguines, de préférence 15 avec un inhibiteur de la HMG-CoA-réductase, (par exemple Lovastatine ou Pravastatine), ce dernier entraînant un effet hypolipidémique et augmentant ainsi les propriétés hypolipidémiques de l'inhibiteur de NHE de formule I, se révèle être une combinaison favorable à effet renforcé et utilisation de substances actives réduite.

Les composés de formule(I) peuvent être utilisés comme nouveaux médicaments pour 20 abaisser un niveau accru de lipides sanguins, ainsi qu'en combinaison avec des médicaments dont l'action abaisse la tension sanguine et/ou hypolipidémique.

Les composés de formule(I) peuvent être utilisés comme nouveaux médicaments pour leurs applications thérapeutiques dans le traitement des maladies comme inhibiteurs 25 de NHE et en particulier de NHE-1, avec une bonne sélectivité pour NHE-1 par rapport à NHE-2. Cette bonne sélectivité permet de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux potentiels existant sur les molécules ayant une sélectivité insuffisante (*J. Clin. Invest.* 1998, 101(6), 1243; *Comparative Medicine* 2000, 50(5), 511).

La présente invention concerne les composés nouveaux de 3-guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole de formule générale (I)



dans laquelle,

5 R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle

R2 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle, halogène, alkoxy ou hydroxy

R3 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle, halogène, alkoxy ou hydroxy

10 Ar représentent une quinoléine ou une isoquinoléine pouvant être reliées par n'importe laquelle de leurs positions à la position 1 du 3-guanidinocarbonyl-1H-indole et étant substituées par au moins un groupement alkyle, halogène, nitro, amino, alkylamino, NRaRb, alkoylamino, hydroxy, alkoxy, S(O)<sub>n</sub>R4 (n=0,1,2), carboxy, alkoxycarbonyle, alkylcarbonyle, carboxamide, cyano, polyfluoroalkyle,

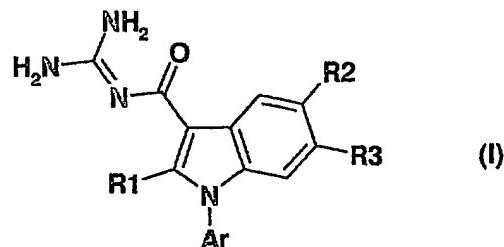
15 polyfluoroalkoxy ou SO<sub>3</sub>H,

Ra et Rb représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ou bien Ra et Rb formant ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O, S, ou N

20 R4 représente un groupement alkyle ou un radical alkylamino ou amino

leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne également les composés nouveaux de 3-guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole de formule générale (I)



dans laquelle,

5 R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle

R2 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle, halogène, alkoxy ou hydroxy

R3 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle, halogène, alkoxy ou hydroxy

10 Ar représentent une 4-quinoléine étant substituée par au moins un groupement alkyle, halogène, nitro, amino, alkylamino, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, alkoylamino, hydroxy, alkoxy, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub> (n=0,1,2), carboxy, alkoxycarbonyle, alkylcarbonyle, carboxamide, cyano, polyfluoroalkyle, polyfluoroalkoxy ou SO<sub>3</sub>H,

15 Ra et Rb représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ou bien Ra et Rb formant ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O, S, ou N

R4 représente un groupement alkyle ou un radical alkylamino ou amino

leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20 Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyles contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux halogènes sont

soit chlore, brome, fluor ou iodé ; les radicaux polyfluoroalkyles (C1-C4) sont des alkyles de 1 à 4 carbones substitués par 1 à 9 halogènes identiques ou non identiques en particulier, difluorométhyle, trifluorométhyle, pentafluoroéthyl, 1,1,1-trifluoroéthyle; 1,1,1-trifluoropropyle; 1,1,1-trifluorobutyle ; les radicaux 5 polyfluoroalkoxy (C1-C3) sont des alkoxy de 1 à 3 carbones substitués par 1 à 7 halogènes identiques ou non identiques en particulier le trifluorométhoxy ; les radicaux alkoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbones en chaîne droite ou ramifiée en particulier le méthoxy.

La présente invention concerne également les procédés de synthèse de dérivés de 3-10 guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole de formule (I)

Par ailleurs les composés de formule (I) peuvent se présenter sous la forme de tautomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères. Ces derniers font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule (I) utiles selon l'invention on peut citer les composés 15 suivants:

3-Guanidinocarbonyl-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

20 3-Guanidinocarbonyl-1-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(2-méthylquinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(6-chloroquinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(7-chloroquinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(8-chloroquinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(6-fluoroquinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(8-fluoroquinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(6,8-difluoroquinolin-4-yl)-1H-indole

5     3-Guanidinocarbonyl-1-(6-fluoro-2-méthylquinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(7-fluoro-2-méthylquinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(8-fluoro-2-méthylquinolin-4-yl)-1H-indole

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

10    et plus particulièrement les composés suivants :

3-Guanidinocarbonyl-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

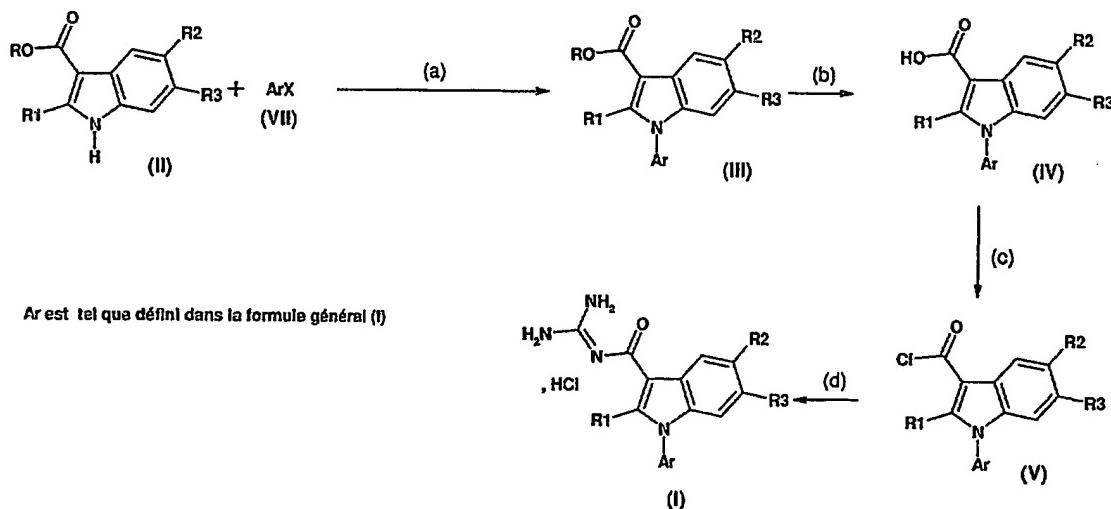
3-Guanidinocarbonyl-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

15    3-Guanidinocarbonyl-1-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole

3-Guanidinocarbonyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés à partir des 3-  
20    alkoxycarbonyl-1H-indoles de formule générale (II) selon le schéma général de synthèse suivant:



Le schéma de synthèse général est le suivant :

- a) Réaction d'un halogénure d'hétéroaryle (VII) sur un 3-alkoxycarbonyl-1H-indole (II).
- 5 b) puis saponification du 3-alkoxycarbonyl-1-hétéroaryl-indole (III) obtenu en a)
- c) puis formation du chlorure d'acide du 3-carboxy-1-hétéroaryl-indole (IV) obtenu en b)
- d) et on fait réagir le 3-chlorocarbonyl-1-hétéroaryl-1H-indole (V) obtenu en c) avec de la guanidine
- 10 isole le produit et le transforme éventuellement en un sel pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule générale (II) non commerciaux peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par Toyota M. et coll. , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1992), (5), 547-52 et dans WO 00/71537.

- 15 La réaction (a) entre un 3-alkoxycarbonyl-1H-indole approprié de formule générale (II) et un halogénure d'hétéroaryle approprié de formule générale (VII) s'effectue de préférence sous atmosphère inerte (par exemple sous azote ou sous argon) en milieu basique, par exemple en présence de carbonate de potassium, au sein d'un solvant

inerte tel que du diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence à une température voisine de 100°C ou en présence d'hydrure de sodium au sein d'un solvant inerte tel que du diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température 5 d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence à une température voisine de 120°C.

Alternativement, la réaction (a) entre un 3-alkoxycarbonyl-1H-indole approprié de formule générale (II) et un halogénure d'hétéroaryle approprié de formule générale (VII) peut s'effectuer de préférence sous atmosphère inerte (par exemple sous azote ou sous argon) en milieu basique, par exemple en présence d'orthophosphate de 10 potassium, d'iodure de cuivre et de trans-1,2-cyclohexanediamine, au sein d'un solvant inerte tel qu'un mélange de 1,4-dioxane et de n-dodécane, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence à une température voisine de 100°C.

La réaction (b) s'effectue généralement selon les méthodes habituelles qui n'affectent 15 pas le reste de la molécule, notamment par applications des méthodes décrites par T. W. Greene et P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2 ème éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973) ou par Bradford P. Mundy et Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience 20 Publication (1988). Par exemple la réaction (b) de saponification d'un 3-alkoxycarbonyl-1-hétéroaryl-1H-indole approprié de formule générale (III) s'effectue en milieu basique, par exemple en présence d'hydroxyde de lithium monohydraté, au sein d'un solvant inerte tel qu'un mélange du tétrahydrofurane et d'eau, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, 25 de préférence à la température de reflux du milieu réactionnel.

La réaction (c) s'effectue généralement selon les méthodes habituelles qui n'affectent pas le reste de la molécule, notamment par applications des méthodes décrites par Bradford P. Mundy et Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1988). Par exemple la réaction (c) de

- formation du chlorure d'acide d'un 3-carboxy-1-hétéroaryl-1H-indole approprié de formule générale (IV) s'effectue de préférence sous atmosphère inerte (par exemple sous azote ou sous argon) en présence de chlorure d'oxalyle, au sein d'un solvant inerte tel que du dichlorométhane, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence à une température voisine de 20°C ou en présence de chlorure de sulfinyle, au sein d'un solvant inerte tel que du chloroforme, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence à la température de reflux du milieu réactionnel.
- 5 La réaction (d) entre un 3-chlorocarbonyl-1-hétéroaryl-1H-indole approprié de formule générale (V) et la guanidine s'effectue de préférence sous atmosphère inerte (par exemple sous azote ou sous argon), au sein d'un solvant inerte tel que du 1,2-diméthoxyéthane ou du tétrahydrofurane, à une température voisine 20°.
- 10 Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

- 15 Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein de l'eau ou d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.
- 20 Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, maléate, iséthionate, méthanesulfonate, méthylène-bis-b-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, palmoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluenesulfonate.
- 25 Leurs CI50 ont été calculées par un test FLIPR.

Le test est réalisé dans le FLIPR (Fluorescent imaging plate reader) doté de plaques Microtitre de 96 trous à fond clair et à parois noires. Les lignées cellulaires

transfектées qui expriment les différents sous-types de NHE en fonction de celui que l'on veut tester et n'ont aucune activité NHE endogène en raison de la mutagenèse et de la sélection subséquente), ont atteint le jour précédent une densité d'environ 25 000 cellules par puits.

- 5 Le milieu de croissance des cellules transfectées (Iscove +10% de sérum fœtal de veau) contient en plus du G418 comme antibiotique de sélection pour garantir la présence des séquences transfectées.

Le test proprement dit commence par l'élimination du milieu de croissance et par l'ajout de 100 µl de tampon de chargement par puits (5 µM de BCECF-AM [2',7'-bis-(2-carboxyéthyl)-5-(6)-carboxyfluorescéine, acétoxyméthyl ester] dans 20 mM de NH<sub>4</sub>Cl, 115 mM de chlorure de choline, 1 mM de CaCl<sub>2</sub>, 5 mM de KCl, 20 mM de HEPES, 5 mM de glucose ; pH 7,4 [ajusté avec KOH]. Les cellules sont ensuite incubées pendant 20 minutes à 37°C. Cette incubation entraîne le chargement dans les cellules du colorant fluorescent, dont l'intensité de fluorescence dépend du pH<sub>i</sub>, et du 10 NH<sub>4</sub>Cl, ce qui entraîne une légère alcalinisation des cellules.

Le progéniteur BCECF-AM, colorant non fluorescent, est en tant qu'ester apte à traverser la membrane. Le colorant proprement dit, qui n'est pas apte à traverser la membrane, est libéré à l'intérieur de la cellule par des estérases.

Après cette incubation de 20 minutes, le tampon de chargement, qui contient du 20 NH<sub>4</sub>Cl et du BCECF-AM libre est éliminé en effectuant trois lavages dans le dispositif de lavage cellulaires (Tecan Columbus) avec à chaque lavage 400 µl de tampon de lavage (133,8 mM de chlorure de choline, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1,25 mM de CaCl<sub>2</sub>, 0,97 mM de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,23 mM de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 5 mM de HEPES, 5 mM de glucose ; pH de 7,4 [ajusté avec KOH]). Le volume résiduel restant 25 dans les puits est de 90 µl (éventuellement entre 50 et 125 µl). Cette étape de lavage élimine le BCECF-AM libre et entraîne une acidification intracellulaire (pH<sub>i</sub> de 6,3-6,4) due à l'élimination des ions ammonium externes.

- Comme l'équilibre de l'ammonium intracellulaire avec l'ammoniaque et des protons par l'élimination de l'ammonium extracellulaire et par la traversée immédiate subséquente de l'ammoniaque à travers la membrane des cellules est perturbé, le processus de lavage entraîne qu'il reste des protons intracellulaires, ce qui est à
- 5 l'origine de l'acidification intracellulaire. Cette acidification peut entraîner finalement la mort des cellules lorsqu'elle dure suffisamment longtemps. Il est important ici que le tampon de lavage soit dépourvu de sodium (<1 mM), sinon les ions sodium extracellulaires entraîneraient une augmentation immédiate du pH<sub>i</sub> en raison de l'activité des isoformes de NHE clonées. Il est également important que tous les
- 10 tampons utilisés (tampon de chargement, tampon de lavage, tampon de régénération) ne contiennent pas d'ions HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sinon la présence de bicarbonate entraînerait l'activation de systèmes perturbateurs de la régulation du pH<sub>i</sub> dépendants du bicarbonate, lesquels systèmes sont contenus dans la lignée cellulaire parentale LAP-1.
- 15 Les plaques microtitres dotées des cellules acidifiées sont transférées ensuite (jusqu'à 20 minutes après l'acidification) au FLIPR. Dans le FLIPR, le colorant fluorescent intracellulaire est activé par une lumière d'une longueur d'onde de 488 nm qui est générée par un laser à l'argon, et les paramètres de mesure (puissance du laser, temps d'éclairement et diaphragme de la caméra CDD intégré dans le FLIPR) sont choisis de telle sorte que la valeur moyenne du signal de fluorescence par puits soit comprise entre 30 000 et 35 000 unités de fluorescence relatives.
- 20 La mesure proprement dite dans le FLIPR commence par l'enregistrement une fois sur deux avec la caméra CDD avec commande par logiciel. Au bout de dix secondes, l'augmentation du pH intracellulaire est amorcée en ajoutant 90 µl de tampon de régénération (133,8 mM de NaCl, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1,25 mM de CaCl<sub>2</sub>, 0,97 mM de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,23 mM de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 mM de HEPES, 5 mM de glucose ; pH 7,4 (ajusté avec NaOH) au moyen d'un dispositif à pipettes pour 96 puits incorporé dans le FLIPR. Des puits, auxquels est ajouté du tampon de régénération pur, servent de témoins positifs (activité NHE de 100%). Les témoins
- 25 négatifs (activité NHE de 0%) contiennent du tampon de lavage. Du tampon de
- 30

régénération, contenant la substance de test concentrée deux fois, est introduit dans tous les autres puits. La mesure dans le FLIPR est terminée au bout de 60 points de mesure (deux minutes).

Les données expérimentales permettent de calculer les activité NHE pour chaque 5 concentration de substance testée et à partir de là les valeurs IC<sub>50</sub> pour les substances.

Ce test est effectué pour chacun des sous récepteur de type NHE et en particulier pour NHE-1.

Les composés de formule (I) présentent une activité très intéressante. En particulier, certains composés ont une CI50 inférieure à 5 µM et au moins 10 fois plus grande sur 10 NHE-1 que sur NHE-2.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1 : Chlorhydrate de 3-guanidinocarbonyl-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

A 0,401 g (4,2 mmol) de chlorhydrate de guanidine, sous atmosphère d'argon, on 15 ajoute 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, et 8,4 cm<sup>3</sup> (4,2 mmol) d'une solution de méthylate de sodium 0,5 N dans le méthanol. Après 1 h d'agitation à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), et le résidu est à trois reprises successivement dissout dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Il est ensuite additionné, sous 20 atmosphère d'argon, de 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, et de 0,35 g (0,85 mmol) de chlorhydrate de 3-chlorocarbonyl-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole en suspension dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 16 h d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré pour donner un solide, qui est purifié par chromatographie-flash [ éluant : acétate d'éthyle / méthanol 25 (9 / 1, puis 8 / 2 en volumes)]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), le solide obtenu est trittré dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, et filtré, conduisant à 0,1 g de chlorhydrate de 3-guanidinocarbonyl-1-(2-

trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre blanche fondant à 216°C. Spectre de masse (EI) : m/z 397 ( $M^+$ ), m/z 339 (pic de base).

Le chlorhydrate 3-chlorocarbonyl-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :

- 5 A 0,3 g (0,84 mmol) de 3-carboxy-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole sous atmosphère d'argon, on ajoute 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle. Après 2 h d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), 3 fois successivement trittré avec 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,35 g de chlorhydrate de
- 10 3-chlorocarbonyl-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre jaune qui est directement engagée dans l'étape suivante.

Le 3-carboxy-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :

- A 0,6 g (1,62 mmol) de 3-méthoxycarbonyl-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole en solution dans 8 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute 0,204 g (4,9 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté, et 8 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 15 h d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau (pH=10). La solution aqueuse résultante est lavée par 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, ajustée à pH=6 avec de l'acide chlorhydrique N, et extraite par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est sèchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est trittré dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, et filtré, conduisant à 0,3 g de 3-carboxy-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre jaune. Spectre de masse (EI) : m/z 356 ( $M^+$ ), m/z 311.
- 25 Le 3-méthoxycarbonyl-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :

A 0,526 g (3 mmol) de 3-méthoxycarbonyl-1H-indole dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sous atmosphère d'argon, on ajoute 1,04 g (7,5 mmol) de carbonate de potassium, et 0,695 g (3 mmol) de 4-chloro-2-trifluorométhyl-quinoléine. Après 20 h d'agitation à une température voisine de 100°C, le mélange réactionnel est refroidi et dilué avec 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 100 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), conduisant à une huile orangée. Cette huile est triturée dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, et le précipité résultant est filtré, fournissant 0,6 g de 3-méthoxycarbonyl-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre jaune. Spectre de masse (EI) : m/z 370 (M<sup>+</sup>), m/z 339.

Exemple 2 : Chlorhydrate de 3-guanidinocarbonyl-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

A 0,955 g (10 mmol) de chlorhydrate de guanidine sous atmosphère d'argon, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, et 20 cm<sup>3</sup> (10 mmol) d'une solution de méthylate de sodium 0,5 M dans le méthanol. Après 1 h d'agitation à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), et le résidu est à trois reprises successivement dissout dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Il est ensuite additionné, sous atmosphère d'argon, de 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, et de 0,75 g (2 mmol) de chlorhydrate de 3-chlorocarbonyl-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole en suspension dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 16 h d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré pour donner un solide qui est purifié par chromatographie-flash [ éluant : acétate d'éthyle / méthanol (9 / 1, puis 8 / 2 en volumes)]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), le solide obtenu est trituré dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et filtré, conduisant à 0,54 g de chlorhydrate de 3-guanidinocarbonyl-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre blanche fondant à 260°C. Spectre de masse (EI) : m/z 397 (M<sup>+</sup>), m/z 339 (pic de base).

Le chlorhydrate 3-chlorocarbonyl-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :

- A 0,713 g (2 mmol) de 3-carboxy-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous atmosphère d'argon, on ajoute 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle. Après 2 h 5 d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), 3 fois successivement trittré avec 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,85 g de chlorhydrate de 3-chlorocarbonyl-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre jaune qui est directement engagée dans l'étape suivante.
- 10 Le 3-carboxy-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :
- A 0,94 g (2,54 mmol) de 3-méthoxycarbonyl-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole en solution dans 8 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute 0,32 g (7,63 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté et 8 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 15 h d'agitation au 15 reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau (pH=10). La solution aqueuse résultante est lavée par 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, ajustée à pH=6 avec de l'acide chlorhydrique N et extraite par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est sèchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa).
- 20 Le solide obtenu est trittré dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et filtré, conduisant à 0,73 g de 3-carboxy-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre blanche. Spectre de masse : m/z 356 (M<sup>+</sup>).

Le 3-méthoxycarbonyl-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :

- 25 A 0,525 g (3 mmol) de 3-méthoxycarbonyl-1H-indole dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sous atmosphère d'argon, on ajoute 1,04 g (7,5 mmol) de carbonate de potassium et 0,695 g (3 mmol) de 4-chloro-6-trifluorométhyl-quinoléine. Après 20 h d'agitation à une température voisine de 100°C, le mélange

réactionnel est refroidi et dilué avec 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 100 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), conduisant à une huile orangée. Cette huile est triturée dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, et le précipité résultant est filtré, fournissant 0,94 g de 3-méthoxycarbonyl-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre jaune. Spectre de masse (EI) : m/z 370 (M<sup>+</sup>), m/z 339.

Exemple 3 : Chlorhydrate de 3-guanidinocarbonyl-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

A 0,67 g (7 mmol) de chlorhydrate de guanidine, sous atmosphère d'argon, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, et 14 cm<sup>3</sup> (7 mmol) d'une solution de méthylate de sodium 0,5 M dans le méthanol. Après 1 h d'agitation à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), et le résidu 15 est à trois reprises successivement dissout dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Il est ensuite additionné, sous atmosphère d'argon, de 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, de 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, et de 0,525 g (1,4 mmol) de chlorhydrate de 3-chlorocarbonyl-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole en suspension dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après 16 h 20 d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré pour donner un solide qui est purifié par chromatographie-flash [ éluant : acétate d'éthyle / méthanol (9 / 1, puis 8 / 2 en volumes)]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), le produit obtenu est trituré dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et filtré, conduisant à 0,1 g de chlorhydrate de 3-guanidinocarbonyl-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre blanche fondant à 238°C. Spectre de masse (EI) : m/z 397 (M<sup>+</sup>), m/z 339 (pic de base).

Le chlorhydrate 3-chlorocarbonyl-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :

- A 0,5 g (1,4 mmol) de 3-carboxy-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole sous atmosphère d'argon, on ajoute 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle. Après 2 h d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), 3 fois successivement trittré avec 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,58 g de chlorhydrate de 3-chlorocarbonyl-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre jaune qui est directement engagée dans l'étape suivante.

Le 3-carboxy-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :

- 10 A 0,96 g (2,59 mmol) de 3-méthoxycarbonyl-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole en solution dans 8 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute 0,33 g (7,77 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté et 8 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 15 h d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau (pH=10). La solution aqueuse résultante est lavée par 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, ajustée à pH=6 avec de l'acide chlorhydrique N, et extraite par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est sèchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est trittré dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et filtré, conduisant à 0,59 g de 3-carboxy-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre blanche. Spectre de masse (EI) : m/z 356 (M<sup>+</sup>), m/z 311.

Le 3-méthoxycarbonyl-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :

- 25 A 0,525 g (3 mmol) de 3-méthoxycarbonyl-1H-indole dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sous atmosphère d'argon, on ajoute 1,04 g (7,5 mmol) de carbonate de potassium, 0,695 g (3 mmol) de 4-chloro-7-trifluorométhyl-quinoléine. Après 20 h d'agitation à une température voisine de 100°C, le mélange réactionnel est refroidi et dilué avec 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 100 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis elle est sèchée sur sulfate de magnésium,

filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), conduisant à une huile orangée. Cette huile est triturée dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et le précipité résultant est filtré, fournissant 0,96 g de 3-méthoxycarbonyl-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre jaune. Spectre de masse (EI) : m/z 5 370 (M<sup>+</sup>), m/z 339.

Exemple 4 : Chlorhydrate de 3-guanidinocarbonyl-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

A 0,67 g (7 mmol) de chlorhydrate de guanidine, sous atmosphère d'argon, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, et 14 cm<sup>3</sup> (7 mmol) d'une solution de méthylate de sodium à 0,5 10 M dans le méthanol. Après 1 h d'agitation à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), et le résidu est à trois reprises successivement dissout dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Il est ensuite additionné, sous atmosphère d'argon, de 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et de 0,525 g (1,4 mmol) de chlorhydrate de 15 3-chlorocarbonyl-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole en suspension dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 16 h d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré pour donner un solide qui est purifié par chromatographie-flash [ éluant : acétate d'éthyle / méthanol (9 / 1, puis 8 / 2 en volumes)]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), le 20 produit obtenu est trituré dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique et filtré, conduisant à 0,14 g de chlorhydrate de 3-guanidinocarbonyl-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre blanche fondant à 212°C. Spectre de masse (EI) : m/z 397 (M<sup>+</sup>), m/z 339 (pic de base).

Le chlorhydrate 3-chlorocarbonyl-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole peut 25 être préparé de la manière suivante : Essai HN10412, Lot HN10413

A 0,5 g (1,4 mmol) de 3-carboxy-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole sous atmosphère d'argon, on ajoute 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle. Après 2 h d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), 3 fois successivement trituré avec 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis concentré à sec sous

pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,58 g de chlorhydrate de 3-chlorocarbonyl-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre jaune qui est directement engagée dans l'étape suivante.

Le 3-carboxy-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la 5 manière suivante :

A 0,94 g (2,54 mmol) de 3-méthoxycarbonyl-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole en solution dans 8 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute 0,32 g (7,62 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté et 8 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 15 h d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour 10 donner un résidu qui est repris dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau (pH=10). La solution aqueuse résultante est lavée par 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, ajustée à pH=6 avec de l'acide chlorhydrique N et extraite par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est sèchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est trituré dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et filtré, conduisant à 15 0,50 g de 3-carboxy-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre blanche. Spectre de masse (EI) : m/z 356 (M<sup>+</sup>).

Le 3-méthoxycarbonyl-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :

A 0,525 g (3 mmol) de 3-méthoxycarbonyl-1H-indole dans 10 cm<sup>3</sup> de 20 diméthylformamide sous atmosphère d'argon, on ajoute 1,04 g (7,5 mmol) de carbonate de potassium et 0,695 g (3 mmol) de 4-chloro-8-trifluorométhyl-quinoléine. Après 20 h d'agitation à une température voisine de 100°C, le mélange réactionnel est refroidi et dilué avec 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 100 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de solution 25 aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), conduisant à une huile orangée. Cette huile est triturée dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et le précipité résultant est filtré, fournissant 0,94 g de 3-méthoxycarbonyl-1-(8-trifluorométhyl-

quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre jaune. Spectre de masse (EI) : m/z 370 ( $M^+$ ), m/z 339.

Exemple 5 : Chlorhydrate de 3-guanidinocarbonyl-1-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole

5 A 0,812 g (8.5 mmol) de chlorhydrate de guanidine, sous atmosphère d'argon, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, et 17 cm<sup>3</sup> (8.5 mmol) d'une solution de méthylate de sodium à 0,5 M dans le méthanol. Après 1 h d'agitation à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), et le résidu est à trois reprises successivement dissout dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 10 évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Il est ensuite additionné, sous atmosphère d'argon, de 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et de 0,67 g (1,79 mmol) de chlorhydrate de 3-chlorocarbonyl-1-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole en suspension dans 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 16 h d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré pour donner un 15 solide qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : acétate d'éthyle / méthanol (9 / 1, puis 8 / 2 en volumes)]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), le produit obtenu est trittré dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et filtré, conduisant à 0,37 g de chlorhydrate de 3-guanidinocarbonyl-1-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre blanche fondant à 266°C. Spectre 20 de masse (EI) : m/z 359 ( $M^+$ ), m/z 301.

Le chlorhydrate 3-chlorocarbonyl-1-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :

A 0,57 g (1,79 mmol) de 3-carboxy-1-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole sous atmosphère d'argon, on ajoute 4 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle. Après 2 h d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), 25 3 fois successivement trittré avec 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,67 g de chlorhydrate de 3-chlorocarbonyl-1-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre jaune qui est directement engagée dans l'étape suivante.

Le 3-carboxy-1-(6-méhoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :

- A 0,7 g (2,11 mmol) de 3-méhoxycarbonyl-1-(6-méhoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole en solution dans 8 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute 0,252 g (6 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté et 8 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 20 h d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau (pH=10). La solution aqueuse résultante est lavée par 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, ajustée à pH=6 avec de l'acide chlorhydrique N et extraite par un mélange de 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et de 100 cm<sup>3</sup> de dichloroéthane. La phase organique est sèchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est trituré dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et filtré, conduisant à 0,57 g de 3-carboxy-1-(6-méhoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre blanche. Spectre de masse (EI) : m/z 318 (M<sup>+</sup>).
- Le 3-méhoxycarbonyl-1-(6-méhoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :
- A 0,876 g (5 mmol) de 3-méhoxycarbonyl-1H-indole dans 20 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide sous atmosphère d'argon, on ajoute 1,73 g (12.5 mmol) de carbonate de potassium, 0,968 g (5 mmol) de 4-chloro-6-méhoxy-quinoléine. Après 20 h d'agitation à une température voisine de 140°C, le mélange réactionnel est refroidi et dilué avec 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 200 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 3 fois 200 cm<sup>3</sup> d'eau et 200 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis elle est sèchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (8 / 2, puis 7 / 3 en volumes)]. La concentration à sec des fractions sous pression réduite (2,7 kPa) conduit à 0,7 g de 3-méhoxycarbonyl-1-(6-méhoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre blanche. Spectre de masse (EI) : m/z 332 (M<sup>+</sup>), m/z 301.

Exemple 6 : Chlorhydrate de 3-guanidinocarbonyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole

- A 1,43 g (15 mmol) de chlorhydrate de guanidine, sous atmosphère d'argon, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, et 30 cm<sup>3</sup> (15 mmol) d'une solution de méthylate de sodium à 0,5 M dans le méthanol. Après 1h d'agitation à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), et le résidu est à trois reprises successivement dissout dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Il est ensuite additionné, sous atmosphère d'argon, de 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et de 1,05 g (2,8 mmol) de chlorhydrate de 3-chlorocarbonyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole en suspension dans 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 16 h d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré pour donner un solide qui est purifié par chromatographie-flash [ éluant : acétate d'éthyle / méthanol (9 / 1, puis 8 / 2 en volumes)]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), le produit obtenu est tritiqué dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et filtré, conduisant à 0,82 g d'un solide blanc. La recristallisation de ce solide dans 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol à chaud fournit 0,48 g de chlorhydrate de 3-guanidinocarbonyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre blanche fondant à 266°C. Spectre de masse (EI) : m/z 332 (M<sup>+</sup>), m/z 301.
- Le chlorhydrate 3-chlorocarbonyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :
- A 0,9 g (2,83 mmol) de 3-carboxy-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole sous atmosphère d'argon, on ajoute 6 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle. Après 2 h d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), 3 fois successivement tritiqué avec 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,05 g de chlorhydrate de 3-chlorocarbonyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre jaune qui est directement engagée dans l'étape suivante.

Le 3-carboxy-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la manière suivante :

A 1,3 g (3,91 mmol) de 3-méthoxycarbonyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute 0,504 g (12 mmol) 5 d'hydroxyde de lithium monohydraté et 20 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 20 h d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau (pH=10). La solution aqueuse résultante est lavée par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et ajustée à pH=6 avec de l'acide chlorhydrique N. Le précipité résultant est filtré, puis il est rincé par 3 fois 20 cm<sup>3</sup> 10 d'eau et 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et séché sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 0,9 g de 3-carboxy-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous forme d'une poudre blanche. Spectre de masse (EI) : m/z 318 (M<sup>+</sup>).

Le 3-méthoxycarbonyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole peut être préparé de la 15 manière suivante :

A 1,75 g (10 mmol) de 3-méthoxycarbonyl-1H-indole dans 50 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide sous atmosphère d'argon, on ajoute 3,46 g (25 mmol) de carbonate de potassium, 1,94 g (10 mmol) de 4-chloro-7-méthoxy-quinoléine. Après 20 h d'agitation à une température voisine de 140°C, le mélange réactionnel est refroidi et dilué avec 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 300 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 3 fois 300 cm<sup>3</sup> d'eau et 300 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie-flash [ éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (8 / 2, puis 7 / 3 en volumes)]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 1,7 g de 3-méthoxycarbonyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole, sous 25 forme d'une meringue jaune. Spectre de masse (EI) : m/z 332 (M<sup>+</sup>), m/z 301.

La 4-chloro-7-méthoxy-quinoléine peut être obtenue par la méthode décrite par M. Lauer et coll., J. Amer. Chem. Soc. (1946), 48, 1268.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont constituées par un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon 5 l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous 10 courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, 15 épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence 20 des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propyléneglycol, un polyéthyléneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en 25 particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions

solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

5 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

L'invention a pour objet les composés de 3-guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leur utilisation pour la 10 préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies tel que les infarctus, comme composés antiarythmiques à composantes cardioprotectrice, les angines de poitrine, les lésions induites par une ischémie, le traitement des ischémies du système nerveux, en particulier du système nerveux central, le traitement de l'attaque ou de l'œdème cérébral, les traitements de formes du 15 choc comme le choc allergique, le choc cardiaque, le choc hypovolémique et le choc bactérien, l'hypertension sanguine, l'hypertonie essentielle, le traitement de la prolifération cellulaire des fibroblastes, les complications diabétiques tardives, les maladies cancéreuses, les maladies fibreuses comme la fibrose pulmonaire, la fibrose hépatique ou la fibrose rénale, les hypertrophies et hyperplasies d'organes, en 20 particulier l'hyperplasie de la prostate ou l'hypertrophie de la prostate ; comme agents de diagnostic pour la détermination et la distinction de formes déterminées de l'hypertonie, mais aussi de l'athérosclérose, du diabète, des maladies prolifératives et dans le cadre des opérations chirurgicales dans le cas des transplantations d'organes.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles 25 pour le traitement et/ou la prévention des infarctus, comme composés antiarythmiques à composante cardioprotectrice, des angines de poitrine, des lésions induites par une ischémie, pour le traitement des ischémies du système nerveux, en particulier du système nerveux central, le traitement de l'attaque ou de l'œdème cérébral, les traitements de formes du choc comme le choc allergique, le choc

- cardiogène, le choc hypovolémique et le choc bactérien, l'hypertension sanguine, l'hypertonie essentielle, le traitement de la prolifération cellulaire des fibroblastes, les complications diabétiques tardives, les maladies cancéreuses, les maladies fibreuses comme la fibrose pulmonaire, la fibrose hépatique ou la fibrose rénale, les
- 5 hypertrophies et hyperplasies d'organes, en particulier l'hyperplasie de la prostate ou l'hypertrophie de la prostate.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont également utiles comme agents de diagnostic pour la détermination et la distinction de formes déterminées de l'hypertonie, mais aussi de l'athérosclérose, du diabète, des maladies

10 prolifératives.

- En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont également utiles pour leurs applications aux opérations chirurgicales dans le cas de transplantations d'organes, des opérations chirurgicales d'angioplastie et en particulier pour la protection des organes donneurs et pour le transfert dans l'organisme receveur.

- 15 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 0.001 mg et 1000 mg par jour par voie orale pour un adulte.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

- 20 Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

#### EXAMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I)..... 50 mg

25 - Cellulose..... 18 mg

	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
5	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

### EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
10	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
15	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg	

### EXEMPLE C

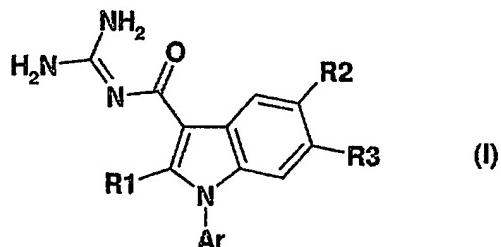
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
5	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 ml
10	- Eau.....q.s.p.	4 ml

La présente invention concerne également la méthode de prévention et de traitement des maladies comme les infarctus, des angines de poitrine, les lésions induites par une ischémie, le traitement des ischémies du système nerveux, en particulier du système nerveux central, le traitement de l'attaque ou de l'oedème cérébral, les traitements de formes du choc comme le choc allergique, le choc cardiogène, le choc hypovolémique et le choc bactérien, l'hypertension sanguine, l'hypertonie essentielle, la prolifération cellulaire des fibroblastes, les complications diabétiques tardives, les maladies cancéreuses, les maladies fibreuses comme la fibrose pulmonaire, la fibrose hépatique ou la fibrose rénale, les hypertrophies et hyperplasies d'organes, en particulier l'hyperplasie de la prostate ou l'hypertrophie de la prostate.

## REVENDICATIONS

## 1. Composés de 3-guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole de formule générale (I)



dans laquelle,

5 R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle

R2 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle, halogène, alkoxy ou hydroxy

R3 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle, halogène, alkoxy ou hydroxy

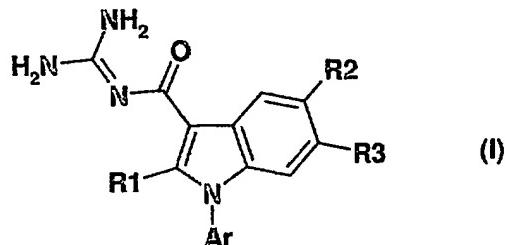
10 Ar représentent une quinoléine ou une isoquinoléine pouvant être reliées par n'importe laquelle de leurs positions à la position 1 du 3-guanidinocarbonyl-1H-indole et étant substituées par au moins un groupement alkyle, halogène, nitro, amino, alkylamino, NRaRb, alkoxyamino, hydroxy, alkoxy, S(O)<sub>n</sub>R4 (n=0,1,2), carboxy, alkoxycarbonyle, alkylcarbonyle, carboxamide, cyano, polyfluoroalkyle,

15 polyfluoroalkoxy ou SO<sub>3</sub>H,

Ra et Rb représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ou bien Ra et Rb formant ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5 ou 6 chainons pouvant contenir éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O, S, ou N

20 R4 représente un groupement alkyle ou un radical alkylamino ou amino  
leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de 3-guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole de formule générale (I)



dans laquelle,

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle

- 5 R2 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle , halogène, alkoxy ou hydroxy

R3 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle, halogène, alkoxy ou hydroxy

- Ar représentent une 4-quinoléine étant substituée par au moins un groupement alkyle, 10 halogène, nitro, amino, alkylamino, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, alkoxyamino, hydroxy, alkoxy , S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub> (n=0,1,2), carboxy, alkoxycarbonyle, alkylcarbonyle, carboxamide, cyano, polyfluoroalkyle, polyfluoroalkoxy ou SO<sub>3</sub>H,

- 15 Ra et Rb représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ou bien Ra et Rb formant ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O, S, ou N

R4 représente un groupement alkyle ou un radical alkylamino ou amino

leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composé selon la revendication 2 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

- 20 3-Guanidinocarbonyl-1-(2-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole

- 3-Guanidinocarbonyl-1-(6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole
- 3-Guanidinocarbonyl-1-(7-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole
- 3-Guanidinocarbonyl-1-(8-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-1H-indole
- 3-Guanidinocarbonyl-1-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole
- 5    3-Guanidinocarbonyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-yl)-1H-indole
- 3-Guanidinocarbonyl-1-(2-méthylquinolin-4-yl)-1H-indole
- 3-Guanidinocarbonyl-1-(6-chloroquinolin-4-yl)-1H-indole
- 3-Guanidinocarbonyl-1-(7-chloroquinolin-4-yl)-1H-indole
- 3-Guanidinocarbonyl-1-(8-chloroquinolin-4-yl)-1H-indole
- 10   3-Guanidinocarbonyl-1-(6-fluoroquinolin-4-yl)-1H-indole
- 3-Guanidinocarbonyl-1-(8-fluoroquinolin-4-yl)-1H-indole
- 3-Guanidinocarbonyl-1-(6,8-difluoroquinolin-4-yl)-1H-indole
- 3-Guanidinocarbonyl-1-(6-fluoro-2-méthylquinolin-4-yl)-1H-indole
- 3-Guanidinocarbonyl-1-(7-fluoro-2-méthylquinolin-4-yl)-1H-indole
- 15   3-Guanidinocarbonyl-1-(8-fluoro-2-méthylquinolin-4-yl)-1H-indole
4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 utilisé pour préparer un médicament.
5. Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, un composé défini selon l'une quelconque
- 20   des revendications 1 à 3.

6. Médicament selon la revendication 4 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies comme inhibiteur de NHE.
7. Médicament selon la revendication 4 caractérisé par le fait qu'il contient au moins 5 un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies comme inhibiteur de NHE-1.
8. Médicament selon la revendication 4 caractérisé en ce qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son application 10 thérapeutique dans le traitement des maladies cardiovasculaires, des maladies du métabolisme, des maladies cancéreuses, des maladies fibreuses.
9. Médicament selon la revendication 8 caractérisé en ce que son application thérapeutique est utile dans le traitement et la prévention des infarctus, angine de poitrine, lésions induites par ischémie, ischémies du système nerveux, des attaque de 15 l'œdème cérébral, des formes de choc, des complications diabétiques, des fibroses pulmonaires, fibroses hépatiques, fibroses rénales, des hypertrophies et hyperplasies d'organes, de l'hypertension sanguine, de l'hypertonie essentielle, de l'hypercholestérolémie, des lésions endothéliales, des spasmes des artères coronaires, de l'athérogenèse, de l'athérosclérose, de l'hypertrophie du ventricule gauche, de la 20 cardiomyopathie dilatée, des maladies thrombotiques.
10. Médicament caractérisé en ce qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son application thérapeutique pour des opérations chirurgicales dans le cas de transplantations d'organes, des opérations chirurgicales d'angioplastie.
- 25 11. Médicament selon la revendication 10 pour son application aux transplantations d'organes pour la protection des organes donneurs et pour le transfert dans l'organisme receveur.

12. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans les revendications 1 ou 3 caractérisé en ce que

- a) Réaction d'un halogénure d'hétéroaryle sur un 3-alkoxycarbonyl-1H-indole.
- b) puis saponification du 3-alkoxycarbonyl-1-hétéroaryl-indole obtenu en a)
- 5 c) puis formation du chlorure d'acide du 3-carboxy-1-hétéroaryl-indole obtenu en b)
- d) et on fait réagir le 3-chlorocarbonyl-1-hétéroaryl-1H-indole obtenu en c) avec de la guanidine  
isole le produit et le transforme éventuellement en un sel pharmaceutiquement acceptable.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../3...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et  
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 27/0601



Vos références pour ce dossier (facultatif)	FRAV2002/0017													
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02 08948													
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)														
Dérivés de 3-guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole, procédé de préparation à titre de médicaments et compositions pharmaceutiques les renfermant.														
LE(S) DEMANDEUR(S) :														
AVENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY														
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :														
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>RONAN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Baptiste</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td>15 Allée des Noisetiers</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td colspan="2">9 2 1 4 0 CLAMART</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/> Nom	RONAN	Prénoms	Baptiste	Adresse	Rue	15 Allée des Noisetiers	Code postal et ville		9 2 1 4 0 CLAMART		Société d'appartenance (facultatif)	
<input checked="" type="checkbox"/> Nom	RONAN													
Prénoms	Baptiste													
Adresse	Rue													
	15 Allée des Noisetiers													
Code postal et ville														
9 2 1 4 0 CLAMART														
Société d'appartenance (facultatif)														
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>CARRY</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Jean-Christophe</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td>41 rue du Dauphiné</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td colspan="2">9 4 1 0 0 SAINT MAUR DES FOSSES</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/> Nom	CARRY	Prénoms	Jean-Christophe	Adresse	Rue	41 rue du Dauphiné	Code postal et ville		9 4 1 0 0 SAINT MAUR DES FOSSES		Société d'appartenance (facultatif)	
<input checked="" type="checkbox"/> Nom	CARRY													
Prénoms	Jean-Christophe													
Adresse	Rue													
	41 rue du Dauphiné													
Code postal et ville														
9 4 1 0 0 SAINT MAUR DES FOSSES														
Société d'appartenance (facultatif)														
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>DESMAZEAU</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Pascal</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td>45 rue des Marronniers</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td colspan="2">9 1 2 5 0 TIGERY</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/> Nom	DESMAZEAU	Prénoms	Pascal	Adresse	Rue	45 rue des Marronniers	Code postal et ville		9 1 2 5 0 TIGERY		Société d'appartenance (facultatif)	
<input checked="" type="checkbox"/> Nom	DESMAZEAU													
Prénoms	Pascal													
Adresse	Rue													
	45 rue des Marronniers													
Code postal et ville														
9 1 2 5 0 TIGERY														
Société d'appartenance (facultatif)														
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.														
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)														
Antony, le 18 Décembre 2002														
ROUSSEAU Pierrick														

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

INV

### DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

### DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.../3...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

Vos références pour ce dossier ( <i> facultatif</i> )	FRAV2002/0017														
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02 08948														
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)															
Dérivés de 3-guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole, procédé de préparation à titre de médicaments et compositions pharmaceutiques les renfermant.															
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>															
AVENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY															
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>															
<table border="1"> <tr> <td><b>1</b></td> <td>Nom</td> <td>MIGNANI</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Serge</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>14 Avenue de Robinson</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>9222910 CHATENAY-MALABRY</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (<i> facultatif</i>)</td> <td></td> </tr> </table>		<b>1</b>	Nom	MIGNANI	Prénoms		Serge	Adresse	Rue	14 Avenue de Robinson	Code postal et ville	9222910 CHATENAY-MALABRY	Société d'appartenance ( <i> facultatif</i> )		
<b>1</b>	Nom	MIGNANI													
Prénoms		Serge													
Adresse	Rue	14 Avenue de Robinson													
	Code postal et ville	9222910 CHATENAY-MALABRY													
Société d'appartenance ( <i> facultatif</i> )															
<table border="1"> <tr> <td><b>2</b></td> <td>Nom</td> <td>BOUQUEREL</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Jean</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>40 rue de l'Emancipation</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>9317010 DRANCY</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (<i> facultatif</i>)</td> <td></td> </tr> </table>		<b>2</b>	Nom	BOUQUEREL	Prénoms		Jean	Adresse	Rue	40 rue de l'Emancipation	Code postal et ville	9317010 DRANCY	Société d'appartenance ( <i> facultatif</i> )		
<b>2</b>	Nom	BOUQUEREL													
Prénoms		Jean													
Adresse	Rue	40 rue de l'Emancipation													
	Code postal et ville	9317010 DRANCY													
Société d'appartenance ( <i> facultatif</i> )															
<table border="1"> <tr> <td><b>3</b></td> <td>Nom</td> <td>GENEVOIS-BORELLA</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Arielle</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>28 Avenue Hoche</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>94320 THIAIS</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (<i> facultatif</i>)</td> <td></td> </tr> </table>		<b>3</b>	Nom	GENEVOIS-BORELLA	Prénoms		Arielle	Adresse	Rue	28 Avenue Hoche	Code postal et ville	94320 THIAIS	Société d'appartenance ( <i> facultatif</i> )		
<b>3</b>	Nom	GENEVOIS-BORELLA													
Prénoms		Arielle													
Adresse	Rue	28 Avenue Hoche													
	Code postal et ville	94320 THIAIS													
Société d'appartenance ( <i> facultatif</i> )															
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.															
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(Nom et qualité du signataire)</b>															
Antony, le 18 Décembre 2002															
ROUSSEAU Pierrick															

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3.../3...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 © W / 270601



<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		FRAV2002/0017
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		02 08948
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)		
Dérivés de 3-guanidinocarbonyl-1-hétéroaryl-indole, procédé de préparation à titre de médicaments et compositions pharmaceutiques les renfermant.		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
AVENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1 Nom</b>		KLEEMAN
Prénoms		Heinz-Werner
Adresse	Rue	Mainstr. 29
	Code postal et ville	16 15 4 7 14 BISCHOFSHÉIM (ALLEMAGNE)
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>2 Nom</b>		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	1 1 1 1 1
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>3 Nom</b>		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	1 1 1 1 1
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(Nom et qualité du signataire)</b>		
Antony, le 18 Décembre 2002		
ROUSSEAU Pierrick		